

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОРЫВ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ СХЕМОЙ ОМБИТАСВИР + ПАРИТАПРЕВИР / РИТОНАВИР + ДАСАБУВИР У ПАЦИЕНТА С 1В ГЕНОТИПОМ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Волошина Н.Б.¹, Волошина И.О.², Холин С.И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Новосибирск, Россия)

² Центр Новых Медицинских Технологий (Новосибирск, Россия)

VIROLOGICAL BREAKTHROUGH AFTER THERAPY WITH OMBITASVIR + PARITAPREVIR / RITONAVIR + DASABUWIR IN A PATIENT WITH THE 1B GENOTYPE OF VIRAL HEPATITIS C

Voloshina N. B.¹, Voloshina I. O.², Cholin S. I.¹

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia (FSBEI HE NSMU MOH Russia) (630091, Novosibirsk, Russia)

² Center for New Medical Technologies (Novosibirsk, Russia)

Для цитирования: Волошина Н.Б., Волошина И.О., Холин С.И. Вирусологический прорыв после терапии схемой омбитасвир + паритапревир / ритонавир + дасабувир у пациента с 1В генотипом вирусного гепатита С. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 158–160.

For citation: Voloshina N. B., Voloshina I. O., Cholin S. I. Virological breakthrough after therapy with ombitasvir + paritaprevir / ritonavir + dasabuwir in a patient with the 1B genotype of viral hepatitis C. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 158–160.

**Волошина
Наталья Борисовна**
Voloshina Natalya B.
navo@ngs.ru

Волошина Н.Б. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней
Волошина И.О. — врач-гастроэнтеролог
Холин С.И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней
Voloshina N. B. — MD, Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutic
Voloshina I. O. — Gastroenterologist
Cholin S. I. — MD, assistant of professor Department of Internal Medicine Propaedeutic

Резюме

Представлен клинический случай вирусологического прорыва у пациента с 1В генотипом после 12 недельной терапии омбитасвиром + паритапревиром / ритонавиром + дасабувиром, обусловленный значимыми мутациями в регионах NS3, NS5a, и регионе NS5b вируса.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, противовирусная терапия, резистентность

Summary

A clinical case of a virologic breakthrough in a patient with a 1b genotype after a 12-week therapy with ombitasvir + paritaprevir / ritonavir + dasabuwir, due to significant mutations in the NS3, NS5a, and NS5b region of the virus is presented.

Keywords: viral hepatitis C, antiviral therapy, resistance

Благодаря препаратам прямого противовирусного действия (ПППД) появилась возможность высокоэффективной и безопасной противовирусной терапии пациентов с хроническим гепатитом С [1,2]. Впервые, в апреле 2015 году, в Российской Федерации была зарегистрирована первая полная схема терапии ПППД для лечения пациентов с вирусным гепатитом С 1 генотипа, без цирроза или с компенсированным циррозом печени, включающая в себя комбинацию из ингибитора NS5a репликативного комплекса (омбитасвир), ингибитора NS3 протеазы (паритапревир, усиленный ритонавиром) и не нуклеозидного ингибитора NS5b полимеразы (дасабувир) (OBV/PTV/r + DSV).

Так называемая 3D терапия – Викеира Пак (ViekiraPak) [1, 2, 3, 4]. Практический опыт лечения современными схемами только накапливается, поэтому тщательное наблюдение и анализ результатов считаем будет очень небезынтересным и важным. У нас имеется опыт лечения 27 больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом Викеира Пак, однако, у одного из них наблюдался вирусологический прорыв через 12 недель после проведенной терапии. Приводим это наблюдение.

Больной К., 63 года, обратился за медицинской помощью в 2016 году по поводу положительных суммарных антител к вирусу гепатита С (anti-HCV+),

выявленных при плановом медицинском осмотре год назад. При первом осмотре предъявлял жалобы незначительную слабость, недомогание. Считает, что источником заражения могла быть профессиональная деятельность, поскольку работает врачом стоматологом. При осмотре в 2016 году состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Рост 175 см, вес 85,4 кг – ИМТ 27,9 кг/м². АД 120/70 мм рт. ст., Пульс –78/мин; число дыхательных движений 17/мин; температура 36,6 °С в подмышечной впадине. Над проекцией легких перкуторно легочной звук, дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов нет. Границы сердца не изменены, тоны ясные ритмичные. Живот правильной формы, активно участвует в акте дыхания. При поверхностной и глубокой пальпации безболезненный. Перкуторные размеры печени и селезенки не изменены. Печень не выступает из-под края реберной дуги, не пальпируется. Селезенка не пальпируется. По всем другим органам и системам изменений не найдено. Со слов пациента ничем, кроме «сезонных» острых вирусных инфекций, не болел.

Общий анализ крови и общий анализ мочи без особенностей. Основные биохимические показатели – общий билирубин и фракции билирубина, креатинин, общий белок и белковые фракции не изменены. Уровень активности аминотрансфераз: аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) не изменены, соответственно 40 и 32 ЕД/л. Концентрация HCV-РНК составляет 1,1×10⁶ МЕ/мл, выявлен генотип 1bHCV. У больного исключены аутоиммунные поражения печени, болезнь Вильсона-Коновалова, нарушения обмена железа. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости патологии не выявило. Методом фиброэластометрии у пациента определено отсутствие фиброза (жесткость 6 кПа, что соответствует фиброзу 0).

Несмотря на отсутствие абсолютных показаний для проведения противовирусной терапии, отсутствие фиброза, пациент принял решение пройти противовирусную терапию с использованием схемы (OBV/PTV/r + DSV) – Викайра Пак. Прием таблеток осуществлялся больным в одно и то же время 2 раза в день, пропусков в приеме препарата не было, сопутствующей терапии не было, HCV-РНК не определялось уже через 2 недели от начала терапии и отсутствие HCV-РНК фиксировалось через 4, 8 и 12 недель от начала терапии. Показатели аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) сохранялись на нормальных значениях на протяжении всей терапии. Побочных эффектов терапии не наблюдалось. То есть, у пациента хроническим гепатитом С, 1b генотипа, с отсутствием фиброза печени по данным фиброэластометрии на 12 недели терапии зафиксирован непосредственный вирусологический ответ. Однако, уже через 12 недель после окончания терапии, HCV-РНК вновь стала определяться и составила 7,7×10⁵ МЕ/мл при нормальных показателях АЛТ и АСТ. Через 24 недели уровень HCV-РНК возрос до 2,4×10⁸ МЕ/мл, одновременно отмечалось повышение АЛТ до 1,5 норм. То есть, несмотря на непосредственный вирусологический ответ на 12 недели терапии, произошел вирусологический прорыв. Причём, надо отметить, что в настоящее время

в показаниях для проведения противовирусной терапии у пациентов с отсутствием фиброза или минимальной степенью фиброза (включая фиброз 2) определена продолжительность терапии схемой OBV/PTV/r + DSV не 12 недель, а значительно меньше – 8 недель [1].

Известно, что особенности вируса гепатита С способствуют развитию резистентности к противовирусной терапии. Для HCV характерна активная репликация вируса – 10¹² новых вирусных частиц ежедневно, средняя продолжительность жизни которых от 2-х до 5 часов. Вирус гепатита С характеризуется высокой частотой мутаций – хотя бы одна ошибка на каждый новый воспроизводимый вирус. В итоге каждый день многократно появляются вирусы с единичными или двойными мутациями, некоторые из них элиминируются из организма. В среднем ежедневно 8,7×10¹⁰ вирусов образуются в организме с единичными мутациями и около 4,2×10⁹ с двойными мутациями, то есть с аминокислотной заменой в вирусном белке (Resistance Associated Substitution – RAS). Аминокислотный полиморфизм вирусных белков NS3, NS5A и NS5B у разных генотипов и подтипов HCV и даже штаммов одних и тех же генотипов и подтипов, снижающий эффективность ПППД, называют вариантами, связанными с резистентностью (BCP) [5, 6].

Пациенту проведено тестирование RAS в рамках научной программы в центре молекулярной диагностики Центрального НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора города Москва, заведующий научно-консультативным клинико-диагностическим центром д.м.н., проф. Чуланов В. П. Выявлены две значимые мутации лекарственной устойчивости в регионе NS3, одна значимая мутация в регионе NS5a, и две мутации в регионе NS5b. Данные мутации необходимо рассматривать как причину вирусологического прорыва после терапии сочетанием NS5b – ингибитора дасабувира, NS5a- ингибитора омбитасвира и NS3- ингибитора паритапревира.

Таким образом, наш клинический опыт терапии 27 человек с 1 генотипом гепатита С с использованием 3D терапии, продемонстрировал ее эффективность у 96,3%. Причем среди пациентов, успешно прошедших терапию OBV/PTV/r + DSV, были и лица с неблагоприятными факторами прогноза терапии. Например, 1a генотип у одного пациента, цирротическая стадия заболевания у пяти пациентов, которая согласно прогностическим критериям Чайлд-Пью соответствовала классу А (5–6 баллов). У 4-х больных терапия Викайра Пак была проведена после неудачного опыта противовирусной терапии в прошлом. У 3-х человек в анамнезе была неудачная терапия пегилированным интерфероном с рибавирином, и у одного пациента, анамнестически, вирусологический прорыв через 12 недель после окончания терапии пегилированным интерфероном с рибавирином. Еще у 7 пациентов не благоприятными факторами терапии были ассоциированные заболевания: ожирение, метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). У одного пациента был перерыв терапии в течение 5 дней но, несмотря на это, был достигнут стойкий вирусологический ответ.

Можно ли было предугадать наличие резистентности у пациента к противовирусной терапии Вике́йра Пак? На этот вопрос в настоящее время можно ответить отрицательно. У пациента не было факторов, ассоциированных с неблагоприятными факторами получения стойкого вирусологического ответа – продвинутого фиброза, ожирения, НАЖБП, сопутствующих заболеваний и приема лекарственных препаратов, влияющих на эффективность терапии. В современных рекомендациях EASL 2018 года не рекомендуется проводить

определение RAS до начала терапии. Какова дальнейшая тактика ведения данного пациента? На сегодняшний день в случаях неудачи терапии ПППД рекомендован софосбувир в тройной схеме с велпатасфиром (velpatasvir) ивоксилапревиром (voxilaprevir). Возможно, будет целесообразно использовать терапию глекапревиром в сочетании с пибрентасвиром (Mavvyet), которая зарегистрирована в России в апреле 2018, и которая имеет преимущества из-за высокого барьера к формированию резистентности [1].

Литература | Reference

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C2018 // *J. Hepatol*, 2018, [Epub ahead of print].
2. *Messina J.P., Humphreys I., Flaxman A. et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes // *Hepatology*, 2015, Vol. 61, no. 1, pp. 77–87.
3. *Perelló C., Carrión J. A., Ruiz-Antorán B. et al.* Effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin: an early access programme for Spanish patients with genotype 1/4 chronic hepatitis C virus infection // *J. Viral Hepat*, 2017, Vol. 24, no. 3, pp. 226–237.
4. *Muñoz-Gómez R., Rincón D., Ahumada A. et al.* Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: a multicentre experience // *J. Viral Hepat*, 2016 [Epub ahead of print].
5. *Sarrazin C, Zeuzem S.* Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. // *Gastroenterology*, 2010, Vol. 138, pp. 447–462.
6. *Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, et al.* Prevalence of resistance-associated substitutions in HCV NS5A, NS5B, or NS3 and outcomes of treatment with ledipasvir and sofosbuvir. // *Gastroenterology*. 2016 [Epub ahead of print].